

**УТВЕРЖДАЮ**

Ректор ГОУ ВПО  
Курского государственного  
медицинского университета  
профессор, д.м.н.

  
«» 2007 г.

## **ОТЧЕТ**

**о результатах клинического исследования  
эффективности и безопасности  
применения препарата Мексикор (Mexicorim)  
у больных при острых и хронических  
формах сосудистой мозговой недостаточности  
(расширение показаний для применения в неврологии)**

*Курск-2007 г.*

## Список исполнителей

1. Зав. кафедрой внутренних болезней №2  
ГОУ ВПО КГМУ  
профессор, д.м.н. В.П. Михин
2. Зав. Кафедрой неврологии и нейрохирургии  
ГОУ ВПО КГМУ  
профессор, д.м.н. В.Б. Ласков
3. Ассистент кафедры неврологии и  
нейрохирургии ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. С.А. Сидорова
4. Ассистент кафедры неврологии и  
нейрохирургии ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. Т.В. Шутеева
5. Зав. Неврологическим отделением  
МУЗ ГБ СМП г.Курска А.Е. Злотникова
6. Врач Н.В. Болдина

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Разделы протокола	Стр.
Список исполнителей	2
<b>Реферат</b>	3
Оглавление	4
Введение.	5
<b>1. Материалы и методы</b>	8
1.1 Методика формирования контингента больных	8
1.2. Клиническая характеристика больных	9
1.3. Характеристика медикаментозной терапии	11
1.4 Методы обследования больных	12
1.5. Оценка безопасности препарата	13
1.6. Исключение больных из программы	14
1.7. Регистрация и статистическая обработка.	15
<b>2. Результаты исследования</b>	
2.1 Результаты общеклинических и нейровизуализационных исследований	16
2.2. Влияние мексикора на восстановления неврологических функций у больных острым ишемическим инсультом	17
2.3. Влияние мексикора па восстановление когнитивных функций у больных острым ишемическим писульюм	19
2.4. Изучение степени ипвалидизации, социальной и бытовой адаптации больных ишемическим инсультом на фоне терапии мексикором	20
2.5. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты	22
Заключение и выводы	23
Рекомендации	24
Приложение. Литература	25

## РЕФЕРАТ

Проведено открытое рандомизированное в параллельных группах клиническое изучение эффективности инъекционной формы мексикора (2 мл 5% раствора) и капсулированной формы (100 мг) в качестве антиоксидантного средства у 20 больных с острым ишемическим инсультом. Препарат вводился парентерально в первые 7 дней по 2,0 мл (100 мг) в/в капельно (40-60 капель в минуту) на 100 мл физиологического раствора и внутрь по 0,1 г два раза в сутки, в следующие 7 дней по 2,0 мл в/м и внутрь по 0,1 г два раза в сутки, в последние 7 дней внутрь по 0,1 г три раза в сутки, начиная с первых суток развития инсульта. Всем больным назначалась терапия, которая в настоящее время доказана как эффективная, в остром периоде ишемического инсульта: кардиоаспирин (ацетилсалициловая кислота) 300 мг в сутки, а при наличии артериальной гипертензии - антигипертензивные средства (в качестве «новых» дополнительных средств использовались престариум по 2-4 мг/сут и арифон по 1,5-2,5 мг/сут). Для улучшения кровоснабжения головного мозга все больные получали трентал по 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора в течение первых семи дней заболевания.

Контрольную группу составили больные (10 человек) с острым ишемическим инсультом, получавшие только традиционную терапию указанными препаратами.

Цель работы - изучить эффективность мексикора как антиоксидантного противоишемического средства у больных с ишемическим инсультом, а также оценить переносимость и безопасность мексикора в указанной лекарственной форме и дозировке.

Установлено, что мексикор, в случае его использования у больных с острым ишемическим инсультом является безопасным лекарственным препаратом и не оказывает негативного влияния (с учетом клинических и параклинических данных) на состояние больных и течение острого ишемического инсульта. Препарат не вызывает серьезных побочных эффектов, которые могли бы служить причиной отмены препарата или его замены. Использование мексикора у больных с первых суток ишемического инсульта приводит к улучшению клинического течения болезни, уменьшает неврологический дефицит, положительно влияет на состояние когнитивных функций, социальную и бытовую адаптацию больных, а также существенно препятствует активации свободнорадикальных процессов в организме.

Полученные результаты свидетельствуют о способности препарата у больных с острым ишемическим инсультом оказывать нейропротекторное действие, которое направлено на поддержание метаболизма головного мозга на оптимальном уровне и предупреждение гибели нервных клеток.

Объем страниц 30, таблиц 8 .

## **ВВЕДЕНИЕ**

Настоящее открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование переносимости, безопасности, особенностей нейропротективного действия и эффективности инъекционной и капсулированной формы препарата Мексикор у больных с острым ишемическим инсультом проведено в Курском государственном медицинском университете (305041, г Курск, ул.К.Маркса, д.3) в клинике внутренних болезней N2, расположенной на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г.Курска на основании разрешения Фармакологического комитета МЗ РФ от 13.12.2005 г. (протокол N72), разрешения на проведение клинических испытаний Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ от 23.07.2001г. N118 и в соответствии с постановлением Комитета по этике при федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники (протокол N16 от 4.07.2001г.).

Настоящее исследование является 2-3 фазой изучения инъекционной и капсулированной формы препарата Мексикор у больных с острым ишемическим инсультом и проводилось в период с 23.10.06г. по 28.02.07 г.

### **Теоретическое обоснование применения препарата Мексикор у больных с острым ишемическим инсультом.**

Высокая частота развития ишемического инсульта, значительная летальность и инвалидизация больных, определяют актуальность применения новых лечебных средств при ишемии мозга.

Патоморфологической основой ишемических нарушений мозгового кровообращения являются многообразные этиологические факторы, приводящие к формированию ишемических очагов. Так, при снижении уровня мозгового кровотока до 65 мл на ЮОг в мин развивается первичная реакция в виде угнетения белкового синтеза; при снижении кровотока до 35 мл в мин - происходит активация процессов анаэробного гликолиза. При снижении этого показателя до 20 мл на ЮОг в мин формируется энергетическая недостаточность, дестабилизация мембран нейронов и выброс нейротрансмиттера (глутамата), а развивающийся лактат-ацидоз способствует глиальной активации с последующим формированием некроза и апоптоза клеток в локальных и диффузных очагах ишемии. Лечебные мероприятия проводятся с учетом этиопатогенетической гетерогенности инсульта. Целью патогенетической терапии является стабилизация метаболизма, поддержание оксигенации, энергокоррекция, нормализация микроциркуляции, поддержание перфузии, нейромедиаторная поддержка.

Нейропротективная терапия (метаболическая защита мозга, цитопротекция) используется в лечении ишемического инсульта на госпитальном этапе при появлении первых симптомов заболевания. Выделяют первичную нейропротекцию, прерывающую быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, и вторичную, направленную на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, прерывание апоптоза. При ишемическом инсульте процессы окислительного стресса начинаются с первых минут церебральной ишемии и сохраняются длительно, являясь одним из основных компонентов формирования отдаленных её последствий. Наиболее выраженная активация свободнорадикальных процессов наблюдается в головном мозге в период постишемической гипоперфузии и реперфузии, которая имеет место в зоне «ишемической полутени». Накопление свободных радикалов и продуктов окислительного стресса в ткани и крови приводит к последовательной реализации этапов «ишемического каскада», повреждению и дальнейшему распространению гибели нейронов, нарушению их функциональной активности. Кроме того, повышение уровня пероксидов ускоряет дегенерацию эндогенного и экзогенного оксида азота (NO) - ведущего вазодилатирующего фактора, определяющего тонус церебральных артерий и объем церебрального кровотока. Вместе с тем, гидропероксиды способствуют активации свертывающей системы, что также приводит к нарушению мозгового кровотока и в итоге расширяет зону повреждения, увеличивает степень выраженности функциональных нарушений мозга. В условиях развития тканевых постгипоксических и постишемических церебральных расстройств вторично вовлекаются в патологический процесс лимбико-ретикулярные, мезодиенцефальные и стволовые структуры. В этой связи применение при остром ишемическом инсульте препаратов современных нейропротекторов на основе фенольных производных янтарной кислоты, обладающих многокомпонентным антигипоксическим, антиоксидантным, вазо- и реопротекторным действием представляется оправданным и весьма целесообразным.

В основе положительного эффекта мексикора лежит способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена, что в отличие от триметазидина, блокирующего митохондриальное бета-окисление жирных кислот и способствующего накоплению их в клетке, не вызывает изменений во внутриклеточном метаболизме липидов. Вместе с тем, мексикор, согласно экспериментальным данным, обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидантного стресса при острой ишемии. Мексикор является антиоксидантом, обладающим комплексным воздействием (антиатеросклеротическим, антиангинальным, противоишемическим) на основные звенья ишемического процесса. Антиоксидантная активность мексикора позволяет уже на ранних стадиях атерогенеза предупредить

накопление окисленных форм холестерина в сосудистой стенке и резко ограничить последствия «метаболического взрыва» лейкоцитов, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки.

В настоящее время в качестве одного из средств метаболической терапии используется мексидол 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, обладающий антиоксидантными свойствами, способностью подавлять свободнорадикальные процессы. В последние годы проведены клинические исследования, в которых показана эффективность мексидола при ишемическом инсульте в отношении улучшения восстановления неврологических функций и уменьшения степени инвалидности (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). Полученные данные позволяют предположить аналогичную эффективность у данного контингента больных и мексикора, сходного по своему составу и спектру действия с мексидолом. У многих больных в остром периоде ишемического инсульта отмечаются нарушения памяти и других когнитивных функций, которые могут существенно усложнять их реабилитацию и социальную адаптацию. Поэтому при ишемическом инсульте можно предположить положительное влияние терапии мексикором как на степень неврологического дефицита, так и на состояние когнитивных функций, социальную и бытовую адаптацию больных в конце острого периода заболевания.

Таким образом, представленные данные достаточно убедительно обосновывают необходимость использования антиоксидантных и противоишемических средств в терапии острых форм нарушений мозгового кровообращения, которые могут существенно замедлить или, в идеале, предотвратить процесс ишемической деструкции мозга. Наиболее перспективным с этой целью представляется использование препарата Мексикор, антиоксидантная и антигипоксическая активность которого по экспериментальным и предварительным клиническим данным превосходит таковую у известных на сегодняшний день препаратов этой группы.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить клиническую эффективность Мексикора как антиоксидантного и противоишемического средства, у больных острым ишемическим инсультом на фоне традиционной терапии; оценить его переносимость и безопасность.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **При лечении больных с ишемическим инсультом :**

- 1) изучить эффективность мексикора у больных с ишемическим инсультом в отношении восстановления неврологических функций на 21-ый день заболевания;

- 2) изучить эффективность мексикора у больных с ишемическим инсультом в отношении когнитивных функций на 21-ый день заболевания;
- 3) изучить эффективность мексикора у больных с ишемическим инсультом в отношении степени инвалидности на 21-ый день заболевания;
- 4) изучить переносимость и возможные побочные эффекты мексикора у больных с ишемическим инсультом при его использовании в остром периоде (первые три недели заболевания).

## **I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **1.1. Методика формирования контингента больных**

Исследование выполнено на 2-<sup>x</sup> рандомизированных группах больных с ишемическим инсультом: основная (20 человек) и контрольная (10 человек). Все пациенты, поступившие в период с 23 октября 2006г. по 28 февраля 2007г. в неврологическое отделение клиники неврологии и нейрохирургии Курского госмедуниверситета на базе больницы скорой медицинской помощи (МУЗ ГБ СМП) г. Курска, удовлетворяющие критериям включения и исключения случайным образом (с использованием рандомизационных кодов) распределялись и включались в контрольную или основную группу

#### **Критерии включения при ишемическом инсульте:**

- Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет;
- Диагноз: ишемический инсульт (в сроки до 48 часов с момента развития);
- Информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- Отсутствие нарушений сознания и способности самостоятельного глотания;
- Способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

#### **Критерии исключения при ишемическом инсульте:**

На момент рандомизации, должно быть исключено нижеследующее:

- Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата;



- Острые нарушения функций печени и почек;
- Сопутствующие злокачественные новообразования, тяжелые соматические, неврологические и психические заболевания или острые состояния, наличие которых может повлиять на результаты исследования;
- Прогрессирующий вариант течения ишемического инсульта;
- Прием нерекомендуемых лекарственных средств во время проведения исследования;
- Участие в момент проведения исследования в любом другом клиническом испытании.
- Неспособность предоставить информированное согласие
- Беременные или кормящие женщины.
- Отказ больного от участия в исследовании или его участие в других клинических испытаниях лекарственных средств.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ острого ишемического инсульта**

Диагноз острого ишемического инсульта (ИИ) устанавливался при наличии следующих критериев:

1. Пациент должен иметь типичную клиническую картину острого ишемического инсульта в бассейне внутренней сонной артерии или в вертебробазилярном бассейне.
2. Типичные изменения при спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга спустя 24 часа после развития острого сосудистого эпизода.

Под типичными изменениями на СКТ понималось выявление следующих параметров. Типичный инфаркт в бассейне магистральной артерии имеет клиновидные очертания, пониженную по сравнению с нормальным мозгом плотность, четко ограничен и занимает территорию определенного сосудистого бассейна. Лакунарные инфаркты меньше 1.5 см. в диаметре, имеют обычно округлые очертания и расположены в глубоких отделах белого вещества, базальных ганглиях и мосту мозга. Стриокапсулярные инфаркты имеют большие размеры, чем лакунарные, и развиваются в глубоких отделах белого вещества и базальных ганглиях с сохранением вышележащей коры.

### **1.2 . Клиническая характеристика больных.**

В основную группу вошли 20 больных с острым ишемическим инсультом. Средний возраст  $64,5 \pm 2,6$  года, мужчин 7 (33,3%), женщин 13 (66,7%). При этом у 9 пациентов острый ишемический инсульт развился на фоне существующей дисциркуляторной энцефалопатии I - II стадии, а у 6 больных явился повторным (первый ишемический инсульт развился более 1<sup>го</sup> года назад до включения в исследование).

Наблюдалась полушарная, мозжечковая и стволовая локализация очага поражения. У 14 пациентов (70,0%) инсульт развился в бассейне внутренних сонных артерий (у 1 больного - в бассейне правой передней мозговой артерии, у 3 - в бассейне правой средней мозговой артерии, у 10 — в бассейне левой средней мозговой артерии); у 6 пациентов (30,0%) - в вертебрально-базилярной системе.

Ишемический **атеротромботический** подтип инсульта отмечался у 11 человек (52,5%). Клинически отмечалось постепенное, «ступенеобразное» развитие очаговой симптоматики в виде гемипареза или гемиплегии, афазии, гемигипестезии, конструктивно-пространственных нарушений и анозогнозии (при правополушарной локализации очага), центральных парезов лицевого и подъязычного нервов. У 4 (20,0%) больных симптомы развились утром после сна с предшествующими транзиторными ишемическими атаками. При поражении бассейна вертебробазилярных артерий очаги локализовались в затылочной доле, полушариях мозжечка, на уровне моста с развитием гомонимной или квадрантной гемианопсии, зрительной агнозии, мозжечковой атаксии, глазодвигательных и вестибуло-кохлеарных расстройств.

**Кардиоэмболический** подтип инсульта регистрировался у 7 (37,5%) больных, при этом очаговая симптоматика развивалась в дневные часы остро с максимальной выраженностью в течение первого часа. Однородные гиподенсивные очаги локализовались в белом веществе височных долей, проекции внутренней капсулы, затылочных долях размерами. У 4 больных инсульт развился на фоне дисциркуляторной энцефалопатии.

У 1 больного (5,0%) отмечался **гемодинамический** подтип ишемического инсульта с подострым развитием умеренной пирамидной симптоматики на фоне транзиторной артериальной гипотензии.

**Лакунарный** подтип ишемический инсульт развился у 1 больного (5,0%) с локализацией очага в белом веществе правой височной доли. Клинический синдром характеризовался развитием умеренного атактического гемипареза с внезапным началом на фоне физического и эмоционального напряжения и регрессом симптомов в течение 3 недель (малый инсульт).

У всех больных развитие очаговых неврологических расстройств сопровождалось общемозговой симптоматикой в виде умеренных головных болей, несистемных головокружений. Признаков выраженных расстройств сознания (кома или глубокий сон, обусловленных отеком мозга и дислокацией среднего мозга), оболочечных симптомов не было.

Острое нарушение мозгового кровообращения развилось у 19 (95,0%) человек на фоне артериальной гипертензии, которая сочеталась с генерализованным атеросклерозом - у 12 больных. У 17 больных (85,0%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии, продолжительностью от 5 до 12 лет, Пет. и III ст. тяжести, в двух случаях артериальная гипертензия носила симптоматический характер и была следствием хронического пиелонефрита в фазе ремиссии и атеросклероза аорты и церебральных сосудов. Среди заболеваний сердца у 14 пациентов преобладала ИБС, из них у 7 выявлялась мерцательная аритмия, тахисистолическая форма, у 5 клинической формой был

постинфарктный кардиосклероз, у 5 - стенокардия напряжения, у 1 - дилатационная кардиомиопатия.

Ожирение II ст. отмечено в 1 случае, ожирение III ст. - в 1 случае.

Летальных исходов в основной группе не было.

**В контрольную группу** вошли 10 больных с острым ишемическим инсультом, средний возраст  $57,1 \pm 3,1$  года, мужчин 5 (50,0%), женщин 5 (50,0%). При этом у 8 пациентов острый ишемический инсульт развился на фоне существующей дисциркуляторной энцефалопатии, а у одного больного явился повторным (первый ишемический инсульт развился более 1<sup>-го</sup> года назад до включения в исследование).

У 8 пациентов (80,0%) инсульт развился в бассейне внутренних сонных артерий (у 5 - в бассейне правой средней мозговой артерии, у 3 - в бассейне левой средней мозговой артерии); у 2 пациентов (20,0%) - в вертебрально-базилярной системе.

**Атеротромботический подтип** ишемического инсульта отмечался у 6 человек (60,0%). Очаговая симптоматика в виде гемипареза или гемиплегии, афазии, гемигипестезии, центральных парезов лицевого и подъязычного нервов развивалась постепенно, в течение нескольких часов или утром после сна. При поражении бассейна вертебробазиллярных артерий очаги локализовались в проекции варолиева моста, полушариях мозжечка, затылочной доле с развитием гомонимной гемианопсии, мозжечковой атаксии, глазодвигательных и вестибулярных нарушений.

**Кардиоэмболический подтип** инсульта наблюдался у 3 (30,0%) больных, в течение 3 лет страдающих ИБС, мерцательной аритмией. При этом варианте инсульта очаговая симптоматика развивалась остро с максимальной выраженностью пирамидных симптомов (гемипарезов, речевых нарушений) в течение первого часа.

У одного больного отмечался **лакунарный** ишемический инсульт с развитием гемипареза, синдрома «неловкости кисти плюс дизартрия» и локализацией очага в белом веществе височной доли.

У всех больных развитие очаговых неврологических расстройств сопровождалось умеренными диффузными головными болями. Оболочечных симптомов, эпифеноменов не отмечалось.

Признаки дисциркуляторной энцефалопатии зарегистрированы в 6 случаях (60,0%). У 1-го больного в первые сутки, отмечалась преходящая тахисистолическая форма мерцательной аритмии.

У всех в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертонии, продолжительностью от 2 до 15 лет, II ст. тяжести у 5 (50,0%), III ст. - у 5 (50,0%), которая сочеталась с генерализованным атеросклерозом у 5 больных.

У одного больного выявлены кистозный арахноидит, у одного больного постинсультная киста в левой лобной доле («бессимптомный инфаркт» в анамнезе).

Ожирение II ст. отмечено у 2<sup>-х</sup> пациентов.

### 1.3. Характеристика медикаментозной терапии

Больные основной группы на фоне традиционной терапии, включающей

- кардиоаспирин (ацетилсалициловая кислота) 300 мг в сутки,
- антигипертензивные средства (престариум по 2-4 мг/сут и арифон по 1,5-2,5 мг/сут).
- трентал по 100 мг в/в капельно на 100 мл физиологического раствора в течение первых семи дней заболевания.

получали **Мексикор** в суточной дозе 6-9 мг/кг/сут (в среднем 7,5мг/кг/сут).

Продолжительность парентерального введения Мексикора, начиная с первых суток ишемического инсульта составляла 14 суток. Препарат вводился в первые 7 дней по 2,0 мл (100 мг) в/в капельно (40-60 капель в минуту) на 100 мл физиологического раствора и внутрь по 0,1 г два раза в сутки. В следующие 7 дней препарат вводился по 2,0 мл в/м и внутрь по 0,1 г два раза в сутки. После окончания курса парентеральной терапии Мексикором, препарат вводился перорально, по 1 капсуле три раза в день (0,3 г/сут) на протяжении 7 дней, с целью закрепления достигнутого эффекта.

Использовался ампулированный мексикор 2 мл 5% раствора, производитель - ФГУП "Мосхимфармпрепараты имени Н.А.Семашко по лицензии ООО "ЭкоФармИнвест", а также капсулированная форма препарата по 0,1 г того же производителя.

В 2-х случаях терапия была дополнена антиаритмическими препаратами (дигоксин 0,25 мг/сут) для лечения ИБС, мерцательной аритмии. У 2-х больных дополнительно применялись сахароснижающие препараты (манинил 7 мг/сут, протофан 16 Ед/сут) для лечения сахарного диабета. В случаях возникновения суправентрикулярных пароксизмальных тахикардии, аритмии купировались по общепринятой схеме путем однократного внутривенного введения верапамила.

Больные **контрольной группы** получали только традиционную вышеуказанную фоновую терапию. Для лечения ИБС, мерцательной аритмии у 1-го больного терапия была дополнена антиаритмическим препаратом (дигоксин 0,25 мг/сут). В 1-м случае для лечения ИБС, стенокардии напряжения был назначен селективный бета-адреноблокатор (конкор 20мг/сут). Для лечения сахарного диабета II типа у 1-го пациента дополнительно применялись пероральные сахароснижающие препараты (диабетон 30 мг/сут; сияфор 500мг/сут).

### 1.4. Методы обследования больных

Методы обследования больных, сроки их проведения, исследуемые параметры определялись в соответствии с Протоколом клинического изучения

Мексикора, согласованного и одобренного Фармакологическим комитетом МЗ РФ.

Методы обследования включали:

- 1) **клиническое обследование** с использованием опроса (жалобы), клинико-неврологического исследования.
- 2) **методы, подтверждающие наличие ИИ**
  - Спиральная компьютерная томография головного мозга проводилась на 2-3 сутки заболевания. Нейровизуализационное исследование проводилось на односпиральном компьютерном томографе HiSpeed FX/i, производитель General Electric Medical Systems.
  - 3) **оценку тяжести инсульта и степени инвалидности** проводили с помощью шкал на 1 и 21 сутки заболевания:
    - Оценка тяжести инсульта по Американской шкале степени тяжести инсульта - оценивалась уровень расстройств сознания, ориентация в окружающем, отсутствие или наличие глазодвигательных расстройств, снижения мышечной силы в лицевой мускулатуре, степень выраженности пареза, чувствительных и речевых расстройств в баллах, где отсутствие нарушений соответствует 0 баллам, а грубые нарушения - 35 баллам;
    - Оценка степени инвалидности по шкале Бартел - отражает реальные действия больного по контролю за тазовыми функциями, персональной гигиеной, приемом пищи, перемещениями внутри и вне дома, одеванием, подъемом по лестнице, приемом ванны. Оценка 0 баллов соответствует невозможности выполнения задания, а 10 баллов - сохранности функции. Только два задания имеют 15 балльную оценку при отсутствии нарушения функции. Суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 — выраженной зависимости, от 61 до 90 - умеренной и 91 -99 - легкой зависимости пациента.
    - Оценка степени инвалидности по шкале Ренкина - короткий тест, оценивающий как степень нарушения функций, так и выраженность нарушений жизнедеятельности, где 5 баллов характеризует грубое нарушение жизнедеятельности, невозможность самостоятельного передвижения и самообслуживания, а 0 баллов - норме.
  - 5) **оценку когнитивных функций проводили с помощью следующих шкал** на 1 и 21 сутки заболевания:
    - Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) - включает оценку памяти, внимания, ориентации. Оценивает способность больного назвать дату и местонахождение; запомнить и после отвлечения внимания повторить 3 слова, не связанных по смыслу; произвести счет, чтение, назвать два предмета, выполнить трехэтапную команду, скопировать рисунок. Каждый правильный ответ оценивался в баллах (от 1 до 5), высокий суммарный балл характеризует более высокую сохранность когнитивных функций с максимальной 30 балльной оценкой;

- Шкала оценки лобной дисфункции (ШОЛД) исследует возможность определения сходства предметов, беглость речи, тест «кулак-ребро-ладонь», интерференцию, контроль торможения, хватательный рефлекс, грубое нарушение функций нарушения функций соответствует 0 баллов, сохранность функций - 15 баллам.

### 1.5. Оценка безопасности препарата

Параметры оценки безопасности включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления, оценивались показатели жизненных функций.

Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдались во время проведения исследования, вносилась в Индивидуальную регистрационную карту, а также заполнена карта о побочном явлении препарата. Побочным явлением считалось любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния пред началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.

Связь между применением исследуемого препарата и возникновением нежелательного явления оценивается исследователем по 2 категориям: либо как подозреваемое наличие связи, либо как подозреваемое отсутствие связи.

Связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата

Подозреваемое отсутствие связи	Возникновение клинического явления не соотносимо с приемом исследуемого препарата по времени, что дает основания считать причинно-следственную связь маловероятной, или наблюдаемое явление вполне объяснимо приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания
Подозреваемое наличие Связи	Возникновение клинического явления соотносимо по времени с приемом исследуемого препарата, что дает основания считать причинно-следственную связь возможной, или наблюдаемое явление невозможно с достаточной степенью уверенности объяснить приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания

### 1.6. Исключение больных из программы исследования

Критерии исключения пациента из исследования были следующими.

- Перерыв в получении препарата пациентом более одних суток.
- Больной решает, что в его интересах лучше прекратить участие исследовании, т.е. отзывает свое согласие.

- Возникает непереносимое нежелательное явление, которое исследователь связывает с приемом исследуемого препарата или которое препятствует продолжению приема препарата пациентом.
- Возникает угрожающее жизни нежелательное явление или изменение в лабораторных/функциональных параметрах, которое подозревают связанным с приемом исследуемого препарата.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола
- Решение главного исследователя

Исключение из исследования зарегистрировано в трех случаях. Один пациент отозвал на 5 день исследования свое согласие на участие в исследовании по субъективным причинам (не желание получать внутривенные инфузии трентала). При этом за прошедший период лечения каких-либо побочных и нежелательных эффектов не наблюдалось. У двух пациентов на 3-5 день при проведении нейровизуализационного исследования были выявлены объемные образования головного мозга (менингеома сильвиевой щели и глиобластома правой лобной доли), в связи с чем больные были переведены в нейрохирургическую клинику. В соответствии с протоколом исследования, указанные пациенты были заменены другими.

### **1.7. Регистрация и статистическая обработка результатов**

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке, посредством стандартных статистических программ, включая t — критерий Стьюдента (разностным методом), Хи-квадрат.

Все полученные результаты наблюдения за больным и клинических исследований в соответствии с Протоколом вносились в Индивидуальные регистрационные карты больных.

Включение больного в исследование осуществлялось при получении от пациента письменного информированного согласия в соответствии с Протоколом. Каждому пациенту было рассказано о характере исследования, его целях, проводимых процедурах, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании -добровольное и что он/она может в любое время отказаться от участия, и что данный отказ не повлияет на проведение ему/ей дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом. Текст документа об информированном согласии предоставлялся в виде стандартного письменного объяснения (в соответствии с Протоколом) До получения информированного согласия пациент в исследование не включался.

## II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Результаты общеклинических и нейровизуализационных исследований.

Сравнительный анализ результатов общеклинических исследований показал, что у больных как основной, так и контрольной групп наблюдалась типичная клиническая картина течения острого ишемического инсульта. В первые сутки у больных обеих групп имела место типичная очаговая неврологическая симптоматика, характерная для пораженного сосудистого бассейна, при умеренно или нерезко выраженной общемозговой симптоматике.

В основной группе у 2-х больных с вертебробазилярной локализацией очага в первые двое суток отмечались нарушения глотания в связи с чем применялся назогастральный зонд для питания больных. Купирование бульбарных нарушений с восстановлением глотания отмечалось на 5 сутки. У 2-х больных с кардиоэмболическим вариантом развития инсульта в первые сутки, при поступлении, отмечалась преходящая мерцательная аритмия, тахисистолическая форма.

Нейровизуализационная картина СКТ головного мозга имела следующие особенности у больных разных групп.

**В основной группе** при инсульте в бассейне внутренних сонных артерий очаги ишемии локализовались в лобных, теменных, височных долях, в области задних рогов боковых желудочков размерами до 15x12мм у 11 больных (52,5%). У 7 больных (35,0%) однородные гиподенсивные очаги локализовались в белом веществе височных долей, проекции внутренней капсулы размерами 24x22мм и 8x9 мм. В одном случае (5,0%) с подострым развитием пирамидной симптоматики очаги локализовались в правой лобной доле размерами 8x9 мм. Ишемический инсульт с локализацией очага в белом веществе правой височной доли (проекция колена внутренней капсулы) размерами 12x5 мм отмечался у одного пациента (5,0%).

При поражении бассейна вертебробазилярных артерий очаги локализовались в затылочной доле размерами 27x10 мм, полушариях мозжечка размерами 3x5мм и 9x11 мм.

У 4 больных были выявлены кисты после ранее перенесенных инсультов, лейкоареозис, расширение боковых желудочков, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии.

**В контрольной группе** признаки отека головного мозга с развитием сопорозного состояния сознания зарегистрированы в 1 случае на 1 сут. заболевания. Отек головного мозга имел типичную клиническую картину и регрессировал к 3 суткам.

Ишемический инсульт у 6 больных (60,0%) сопровождался появлением очагов ишемии в лобных и височных долях размерами до 32x21мм с типичной клинической картиной. У 3 больных (30,0%) однородные гиподенсивные очаги локализовались в белом веществе височных долей, проекции внутренней капсулы,



лобной доле размерами 24x22мм и 18x6 мм. У одного больного отмечался лакунарный ишемический инсульт с локализацией очага в белом веществе височной доли, проекции колена внутренней капсулы размерами 12x5 мм.

При поражении бассейна вертебрально-базиллярных артерий очаги локализовались в проекции варолиева моста, полушариях мозжечка, затылочной доли размерами 18x5мм, 9x16 мм 30x37мм. У одного больного выявлены «зеркальные очаги» в двух затылочных долях размерами 30x37мм и 36x24 мм.

Прогрессирующего характера течения инсульта с развитием летальных осложнений в обеих группах не отмечалось.

## 2.2. Влияние мексикора на восстановление неврологических функций у больных острым ишемическим инсультом

Изменение показателей Американской шкалы степени тяжести инсульта под влиянием Мексикора и в контрольной группе представлены в табл.7. Из таблицы следует, что в первые сутки ИИ, в обеих группах отмечался умеренный уровень неврологического дефицита ( $14,9 \pm 0,9$  и  $14,4 \pm 0,1$  баллов соответственно). С равной частотой (до 25%) в каждой группе наблюдались изменения сознания до оглушения и умеренного сопора, несколько реже (до 20%) отмечались парез взора и гемианопсия.

Табл.7.

### Показатели Американской шкалы степени тяжести инсульта у больных острым ИИ на фоне лечения мексикором ( $M \pm t$ ).

Шкала	Группы	1 сут.	Выписка
Американская шкала	Мексикор	$14,9 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,3^*$
	Контроль	$14,4 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,9^*$

\* - $P < 0,05$ ; ( в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИИ)

При неврологическом исследовании легкие и умеренные парезы были выявлены у 60% больных, выраженные парезы и гемиплегии - у 40 %. Центральный парез (паралич) мимической мускулатуры, сенсорный дефицит по теми- или монотипу наблюдались у всех пациентов. В 15% имели место умеренно выраженные экстрапирамидные нарушения, в 30% - атаксия, а речевые нарушения (дизартрия и афазии) отмечались у 35%) больных в каждой группе.

Сравнительный анализ динамики изменений неврологического статуса показал, что в основной группе наблюдался более значительный регресс общемозговых (головная боль, головокружения) и отдельных параметров очагового неврологического дефицита у пациентов на фоне приема мексикора. При этом четко прослеживался быстрый регресс расстройств сознания с его

активацией от уровня умеренного сопора или оглушения до ясного на 1 - 2 сутки (а в контрольной группе - на 3 сутки); более быстрое (на 4 - 5 сутки) и выраженное уменьшение пирамидных, мозжечково-атактических расстройств, пареза зрения. В меньшей степени, чем двигательные поддавались коррекции мексикором афатические и вегетативные расстройства. При выписке, на 21 сутки заболевания, значения Американской шкалы для пациентов основной группы были значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы  $4,0 \pm 0,3$  и  $8,9 \pm 0,9$  баллов, что отражает уменьшение очагового дефицита (рисунок 1). У больных, получавших мексикор, отмечалось снижение показателя Американской шкалы к выписке — на 73,15% (в сравнении с 1 сут.), в то время как в контрольной группе указанный параметр снижался только на 38,19%, различия между группами достоверны ( $P < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

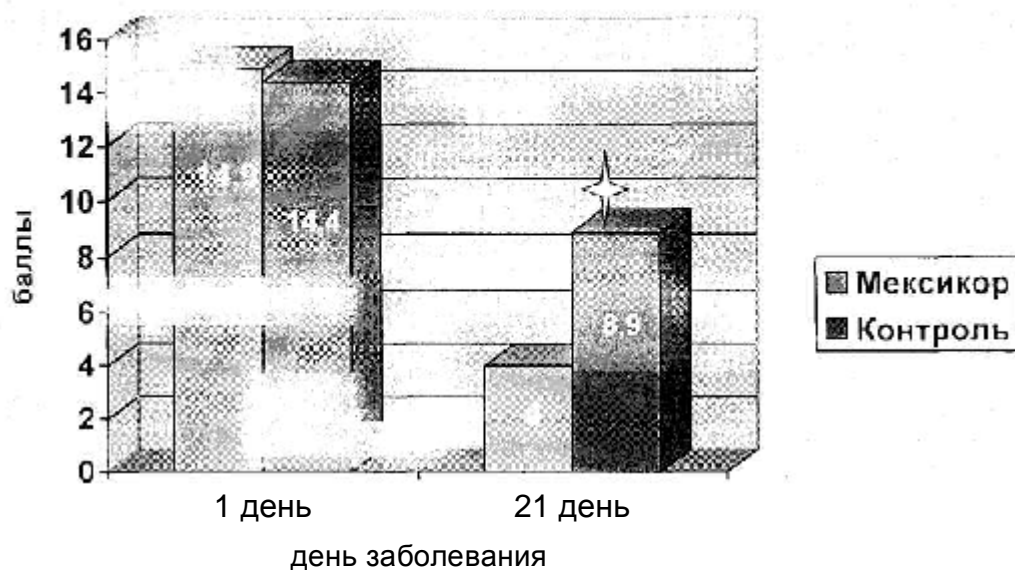


Рисунок 1. Показатели Американской шкалы степени тяжести инсульта у больных ИИ на фоне лечения мексикором.

Более выраженный по сравнению с контролем регресс очаговых и общемозговых симптомов при терапии мексикором отмечался как при полушарной, так и при стволовой локализации церебрального ишемического инсульта.

### 2.3. Влияние мексикора на восстановление когнитивных функций у больных острым ишемическим инсультом

Результаты исследования когнитивных функций с помощью шкал КШОПС и ШОЛД у больных с ИИ на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе представлены в табл.8.

Табл.8.

Показатели уровня когнитивного дефицита у больных острым ИИ на фоне терапии мексикором (M±m)

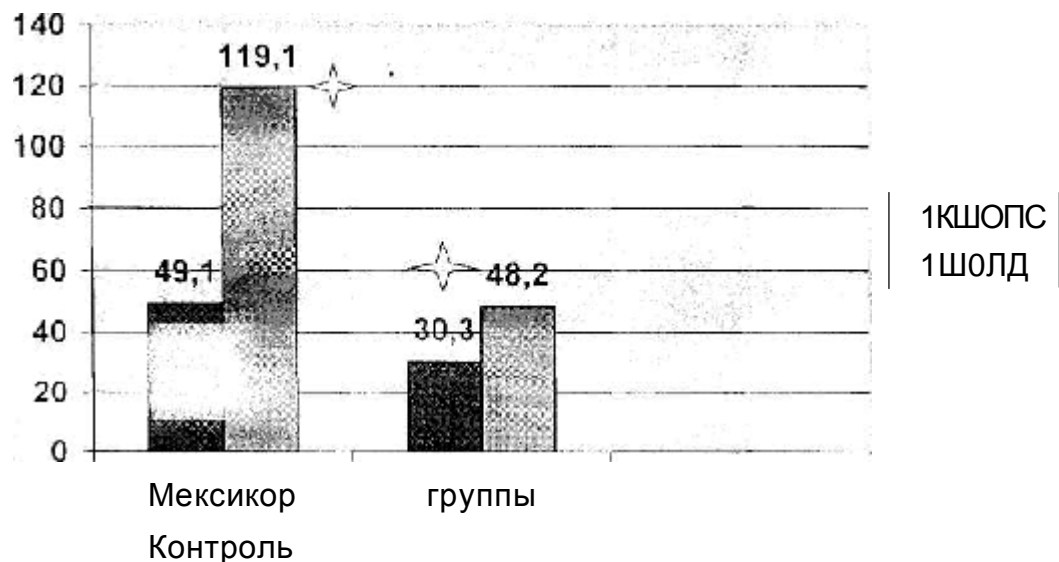
	Шкалы	Группы	1 сут.	выписка
1	КШОПС	Мексикор	17,9±1,3	26,7±0,6*
		Контроль	18,1±2,5	23,6±1,6*
2	ШОЛД	Мексикор	6,8±0,7	14,9±0,3*
		Контроль	8,5±1,4	12,6±0,8*

\* - P<0,05; ( в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИИ)

При оценке психического статуса исходный уровень дефицита в обеих группах существенно не отличался. В группе больных, лечившихся мексикором, показатель краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) в 1 сутки был равен 18,1 ±2,51 баллов, а для контрольной группы - 17,9±1,3баллов, что соответствует умеренному снижению функций. У больных отмечались нарушения ориентации во времени (25%), пространстве (10%), запоминании и воспроизведении слов (55%). В меньшей степени страдали фразовая речь (20%), называние предметов (18%). Чтение, письмо и выполнение многоступенчатых команд нарушались в первые сутки инсульта у большинства больных (65%), что обусловлено не только поражением соответствующих центров, но и тяжестью состояния, нарушением сознания.

При выписке у постинсультных больных указанный параметр имел четкую тенденцию к увеличению. На фоне лечения мексикором показатель увеличивался до 26,7±0,6 баллов, в то время как в контрольной группе только до 23,6±1,6 баллов. Прирост функций по шкале КШОПС в основной группе составил 49,1% (в сравнении с 1 сут.), а в контрольной группе только 30,4%, различия между группами достоверны (P<0,05 по критерию<sup>2</sup>), что отражено на рисунке 2.

При выписке все больные были полностью ориентированы в месте и времени, восстанавливалось выполнение команд. Дефицитарными оставались запоминание и воспроизведение слов, рисование, тест на внимательность.



**Рисунок 2. Прирост показателей шкал КШОПС и ШОЛД у больных ИИ на фоне лечения мексикором при выписке.**

При оценке лобной дисфункции (ШОЛД) исходные показатели были умеренно снижены до  $6,8 \pm 0,7$  баллов в основной группе и  $8,5 \pm 1,4$  баллов в контрольной группе. В первые сутки инсульта у всех больных выявлены значительные нарушения функции интерференции, торможения и концептуализации. В меньшей степени (у 30% больных) отмечались нарушения ментальной гибкости, моторного программирования и хватательные феномены.

У больных, получавших мексикор, при выписке отмечалось значительное увеличение параметра до  $14,9 \pm 0,3$  баллов с нормализацией беглости речи, контроля торможения, интерференции. В контрольной группе рассматриваемый показатель возрастал до  $12,6 \pm 0,8$  с восстановлением категоричных ответов, моторного программирования, осмысленного поведения. В меньшей степени восстанавливались ментальная гибкость и чувствительность к интерференции.

На протяжении всего периода наблюдений отмечены достоверные различия между основной и контрольной группами по шкале ШОЛД. Сравнение прироста функций в группе больных, получавших мексикор и в контрольной группе показало достоверно лучшие показатели у больных первой группы 119,1 % (в сравнении с 1 суд.) против 48,2% в контрольной группе, различия между группами достоверны ( $P < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

#### **2.4. Изучение степени ипанип, социальной и бытовой адаптации больных ишемическим инсультом на фоне терапии мексикором**

Динамика показателей шкал Бартела и Ренкина у больных острым ишемическим инсультом представлена в таблице 9. В основной группе больных

нивелирование двигательных (разрешение параличей, уменьшение степени выраженности пареза), чувствительных, координаторных и тазовых нарушений сопровождалось улучшением функции самообслуживания, ходьбы. Исходное значение по шкале Бартел равнялось  $46,7 \pm 2,5$  баллов, что соответствует выраженным признакам инвалидности. При выписке отмечалось значительное улучшение параметра —  $91,3 \pm 1,4$  балл и соответствует легкой зависимости от окружающих. Пациенты были независимы при приеме пищи, выполнении гигиенических процедур, одевании, ходьбе.

**Табл. 9.**

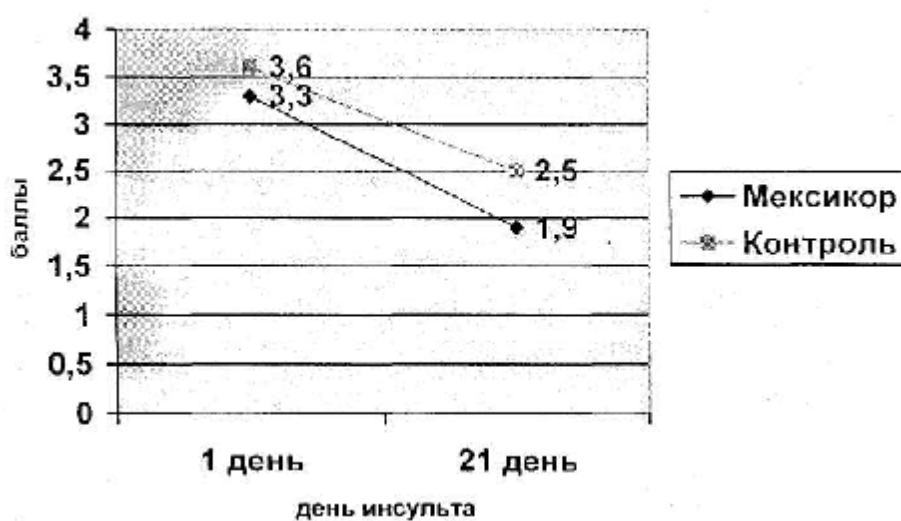
**Показатели шкал Бартела и Ренкина у больных острым ИИ  
на фоне терапии мексикором (M±t).**

№	Шкалы	Группы	1 сут.	выписка
1.	Шкала Ренкина	Мексикор	$3,3 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,1^*$
		Контроль	$3,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$
2.	Шкала Бартел	Мексикор	$46,8 \pm 2,5$	$91,3 \pm 1,4^*$
		Контроль	$44,6 \pm 3,4$	$76,6 \pm 4,9^*$

\* -  $P < 0,05$ ; ( в сравнении с параметром до лечения в 1 сутки ИИ)

В контрольной группе динамика показателей была менее значимой  $44,6 \pm 3,4$  балла в 1 сутки и  $76,6 \pm 4,9$  баллов при выписке. Выраженные нарушения функции самообслуживания у пациентов этой группы сменились умеренными расстройствами, что сопровождалось затруднением в приеме пищи, купании, спуске по лестнице, персональной гигиене. Прирост показателей по шкале Бартела в первой группе составил 95,2% ( в сравнении с 1 сут.), в то время как во второй группе только 72,7% ( $P < 0,05$ ).

Анализируя полученные данные, можно заключить, что при приблизительно одинаковых исходных данных  $3,3 \pm 1,6$  балла по шкале Ренкина в основной группе и  $3,6 \pm 0,2$  в контрольной, к выписке более значительное улучшение произошло в основной группе. Статистически значимое уменьшение показателя до  $1,9 \pm 0,1$  баллов (снижение на 40,9%) наблюдалось на фоне применения мексикора, а в контрольной группе средний балл при выписке составил  $2,5 \pm 0,2$  баллов (снижение показателя лишь на 30,5%), различия между группами достоверны  $P < 0,05$  по критерию  $\chi^2$



**Рисунок 3. Динамика показателей шкалы Ренкина у больных ИИ на фоне лечения мексикором**

Эти данные подтверждают факт более высокого удельного веса больных в основной группе (в сравнении с контрольной), которые по окончании курса лечения имели легкий уровень нарушений активности в повседневной жизни - менее нуждались или не нуждались в посторонней помощи. Этот показатель является индикатором качества лечения для больных, перенесших ишемический инсульт. Удельный вес пациентов независимых в повседневной жизни по окончании курса лечения в основной группе составил 36%, тогда как в контрольной этот показатель был равен 28%. Этот факт наглядно демонстрирует клинический эффект Мексикора в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом.

## **2.5. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты**

Анализируя представленные выше результаты клинических и параклинических исследований, субъективного статуса больных, можно заключить, что у больных острым ишемическим инсультом Мексикор:

- не вызывал негативного воздействия на субъективный статус больных,
- не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных,

- не приводил к каким либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал головных болей, диспептических явлений.
- препарат не оказывал влияния на психосоматический статус, не вызывал сонливости, чувства тревоги или раздражительности,
- аллергических реакции зарегистрировано не было,
- обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

**При лечении Мексикором были выявлены следующие побочные эффекты.**

1. У одного пациента ощущение тошноты периодически появлялось на протяжении всего периода парентерального введения препарата и продолжалось периодически около часа после введения. Указанные явления не вызывали негативной реакции больного и не послужили причиной отказа от лечения.

2. Трое больных отмечали болезненность в месте инъекции непосредственно при введении препарата, однако это не послужило причиной отказа от лечения.

Указанные побочные эффекты носили легких характер и не вызывали желание пациентов прекратить применение препарата.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

При клиническом применении Мексикора у больных с острым ишемическим инсультом на фоне традиционной терапии (тренталом, престариумом, арифоном, аспирином-кардио) выполненном в рамках рандомизированного открытого в параллельных группах клинического изучения эффективности инъекционной формы Мексикора (2 мл 5% раствора) капсулированной формы Мексикора (100мг) в качестве антиоксидантного и противоишемического средства установлено.

1. Мексикор является безопасным средством и не вызывал нарушений жизненных функций организма, не оказывал негативного влияния на параметры проведенных в рамках Протокола исследований, на клинический статус больных.

2. Препарат не вызывал серьезных побочных эффектов. Установленные побочные эффекты (тошнота, болезненность в месте внутримышечной инъекции) отмечены в отдельных случаях, имели легкую степень проявлений, не послужили

причиной отказа пациента от лечения или отмены препарата по решению исследователя.

3. Включение мексикора в комплексную терапию больных ускоряет восстановление двигательных, чувствительных, координаторных функций у больных в остром периоде ишемического инсульта, способствует восстановлению двигательной активности и независимости пациентов, а при тяжелом течении ишемического инсульта позволяет достигать более раннего восстановления сознания.

4. Мексикор уменьшает выраженность когнитивных расстройств, способствуя нормализации всех видов ориентировки, внимания, качества воспроизведения, праксиса, беглости речи, сохранению памятного следа.

5. Мексикор улучшает клинические показатели и исходы лечения постинсультных больных, уменьшая уровень инвалидизации и социальной дезадаптации больных.

Полученные факты позволяют сделать вывод о способности Мексикора оказывать антиоксидантное противоишемическое действие при остром ишемическом инсульте. В основе противоишемического действия препарата лежат его способности ингибировать активность свободнорадикального окисления липидов и белков, препятствуя развитию окислительного стресса, восстанавливать энергообмен нейронов, стабилизировать мембраны, препятствовать развитию апоптоза, что обеспечивает целостность морфологических структур и физиологических функций мозга.

Таким образом, с учетом полученных результатов можно заключить, что препарат Мексикор обладает противоишемическими нейропротективными свойствами при его использовании у больных острым ишемическим инсультом (на фоне традиционной терапии), улучшает клиническое течение заболевания, повышает эффективность проводимой терапии, улучшает реабилитационный прогноз.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Представляется клинически обоснованным применять Мексикор (2мл 5% раствора) в виде капельных внутривенных или внутримышечных инъекций в качестве противоишемического средства у больных острым ишемическим инсультом в течение 14 дней, в сочетании с пероральным приемом капсул препарата (100мг) дважды в день в течение 2 недель и три приема в день в течение последующих 7 дней.

Представляется целесообразным для достижения быстрого терапевтического эффекта в течение первых 7 суток проводить внутривенные инфузии препарата.



Показанием к назначению препарата должно служить наличие острого ишемического инсульта. Препарат следует назначать на фоне традиционной для указанного состояния терапии.

Представляется обоснованным продолжить детальные исследования эффективности Мексикора у больных с ишемическим инсультом, так как его применение в этом случае может ускорить стабилизацию и регресс очагового неврологического дефицита, уменьшить тяжесть когнитивных расстройств, снизить уровень инвалидности пациентов.

## Литература

1. Гусев Е.И. Терапия ишемического инсульта /Е.И.Гусев, В.И.Скворцова, И.А.Платонова// *Consilium Medicum*. - 2003.- С. 18-25.
2. Ланкин В.З., Гуревич СМ. Перекисное окисление в микросомах при злокачественном росте. *Биоантиокислители М*; 1975.-С 146-150.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Оксидативный стресс, *Наука-Интерпериодика*, 2001г., с. 261-266.
4. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии //Журнал невропатологии и психиатрии.-2003.-№9.-С.20-25.